

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 37 02 105 A 1

⑤1 Int. Cl. 4:  
A 61 K 9/08  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/415

②1 Aktenzeichen: P 37 02 105.2  
②2 Anmeldetag: 24. 1. 87  
④3 Offenlegungstag: 4. 8. 88

De: - neue Biofilet  
- neue Bioquablat  
- 1000000 → 100000  
EPO 100000 + ASA

DE 3702105 A 1

⑦1 Anmelder:  
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:  
Hoederath, Wolfgang, Dr., 5253 Lindlar, DE; Ahr,  
Hans Jürgen, Dipl.-Chem. Dr.Dr.; Bühner, Klaus, Dr.,  
5600 Wuppertal, DE; Hegasy, Ahmed, Dr., 5090  
Leverkusen, DE; Winter, Manfred, Dipl.-Chem. Dr.,  
5000 Köln, DE

⑤4 Parenterale Lösung

Parenterale Lösung, enthaltend  
a) einen schwer löslichen Arzneimittelwirkstoff  
b) ein Lösungsmittel, bestehend aus  
(i) 5-100 G/V-% eines organischen Lösungsmittels und  
(ii) 0-95 G/V-% Wasser  
c) eine 0,5-30 G/B-%ige wäßrige Lösung eines Humanserumproteins  
sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe,  
wobei pro ein Gewichtsteil Arzneimittelwirkstoff 1 bis 40000  
Gewichtsteile des Lösungsmittels b) und 1 bis 1000000 Ge-  
wichtsteile der Humanserumproteinlösung c) vorliegen;  
sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 3702105 A 1

## Patentansprüche

## 1. Parenterale Lösung, enthaltend

- 5 a) einen schwer löslichen Arzneimittelwirkstoff  
 b) ein Lösungsmittel bestehend aus  
 (i) 5—100 G/V% eines organischen Lösungsmittels und  
 (ii) 0—95 G/V% Wasser  
 c) eine 0,5—30 G/V%ige wässrige Lösung eines Humanserumproteins
- 10 sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe,  
 wobei pro ein Gewichtsteil Arzneimittelwirkstoff 1 bis 40 000 Gewichtsteile des Lösungsmittels b) und 1 bis  
 1 000 000 Gewichtsteile der Humanserumproteinlösung c) vorliegen.
- 15 2. Parenterale Lösung gemäß Anspruch 1, enthaltend 25 bis 30 000 Gewichtsteile des Lösungsmittels b) und  
 50 bis 40 000 Gewichtsteile der Humanserumproteinlösung c) pro 1 Gewichtsteil Arzneimittelwirkstoff.
3. Parenterale Lösung gemäß Anspruch 1 und 2, enthaltend einen Arzneimittelwirkstoff mit einer Löslich-  
 keit zwischen 1 µg und 1 g pro Liter Wasser.
4. Parenterale Lösung gemäß Ansprüchen 1—3, enthaltend als Arzneimittelwirkstoff eine Dihydropyridin-  
 verbindung oder Pyrazolonverbindung.
- 20 5. Verfahren zur Herstellung einer parenteralen Lösung, enthaltend

- a) einen schwer löslichen Arzneimittelwirkstoff  
 b) ein Lösungsmittel bestehend aus  
 (i) 5—100 G/V% eines organischen Lösungsmittels und  
 (ii) 0—95 G/V% Wasser  
 c) eine 0,5—30 G/V%ige wässrige Lösung eines Humanserumproteins

sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe,  
 wobei pro ein Gewichtsteil Arzneimittelwirkstoff 1 bis 40 000 Gewichtsteile des Lösungsmittels b) und 1 bis  
 30 1 000 000 Gewichtsteile der Humanserumproteinlösung c) vorliegen,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man den Arzneimittelwirkstoff in einem Lösungsmittel löst und anschließend  
 eine Lösung eines Humanserumproteins zusetzt.

## Beschreibung

35 Die parenterale Applikation von Arzneistoffen, im wesentlichen die intravenöse Applikation, ist nur in  
 gelöster Form möglich. Daher bereitet die Formulierung von Injektions- und Infusionslösungen bei Arzneistof-  
 fen geringer Wasserlöslichkeit regelmäßig Schwierigkeiten.

Im Falle unzureichender Löslichkeit in Wasser wurden bislang bei der Formulierung parenteraler Lösungen  
 40 schwer löslicher Arzneistoffe organische Lösungsmittel wie Propylenglykol, Polyethylenglykol, Ethanol, Glyce-  
 rin-Polyethylenglykolicinoleat (Cremophor® EL) oder Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tween®) zur Er-  
 höhung der Löslichkeit zugesetzt. Die Effektivität dieser Maßnahme wird allerdings dadurch begrenzt, daß  
 Lösungsmittel nur in niedrigen Konzentrationen angewendet werden können, da höhere Konzentration zu  
 unerwünschten Nebenwirkungen wie Injektionsschmerz, Thrombophlebitis und Venenverödung führen. Dar-  
 45 über hinaus führen einige Lösungsmittel zu Nebenwirkungen wie anaphylaktische Schocks und Hämolyse.

Eine andere Möglichkeit der Lösungsvermittlung von Arzneistoffen geringer Wasserlöslichkeit besteht darin,  
 den Arzneistoff in der Fettphase in einer Emulsion zu lösen (US 40 73 943). Dieses Verfahren setzt allerdings  
 eine sehr gute Löslichkeit des Arzneistoffes in physiologisch verträglichen Ölen wie Sojabohnenöl voraus, die  
 nur in den seltensten Fällen gewährleistet ist.

50 Die in US 41 58 707 beschriebene Lösungsvermittlung mit einer Kombination aus Gallensäure und Lipoid hat  
 den Nachteil einer begrenzten Haltbarkeit der Lösungsvermittler, insbesondere bei höheren Temperaturen,  
 sowie von Nebenwirkungen wie Erbrechen, Hämolyse und Cholestasis bei Gaben in höheren Dosen.

Die vorliegende Erfindung betrifft nunmehr parenterale Lösungen von schwer löslichen Arzneimitteln, die  
 Humanserumproteine enthalten, wobei die Humanserumproteine als Kristallisationsinhibitoren dienen.

55 Parenterale Lösungen sind hierbei im wesentlichen intravenöse Applikationen mit Arzneistoffen, im besonde-  
 ren Injektions- und Infusionslösungen. Für die erfindungsgemäßen parenteralen Lösungen verwendet man im  
 allgemeinen wirkstoffhaltige Konzentrate in geeigneten organischen Lösungsmitteln wie 1,2-Propylenglykol,  
 Glycerin, Ethanol, Polyethylenglykolen mit mittleren Molgewichten zwischen 200 und 600 und Tetrahydrofurfu-  
 rylalkoholpolyethylenglykolether im Gemisch mit Wasser, die mit wäßrigen Humanserumprotein-Lösungen vor-  
 60 Applikation verdünnt werden. Als Humanserumprotein-Lösungen werden vorzugsweise Humanalbumin-Lö-  
 sungen (USP XXI) oder Plasma-Protein-Fraktion-Lösungen (USP XXI) eingesetzt, wobei letztere in aller Regel  
 die Wirkstoffpräzipitation länger dauernd und auch bei höherer Konzentration des Arzneistoffes verzögern. Die  
 Serumproteine können neben Albumin auch  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline enthalten.

Die Erfindung betrifft somit eine parenterale Lösung enthaltend

- 65 a) einen schwer löslichen Arzneimittelwirkstoff  
 b) ein Lösungsmittel bestehend aus  
 (i) 5—100 G/V% eines organischen Lösungsmittels und

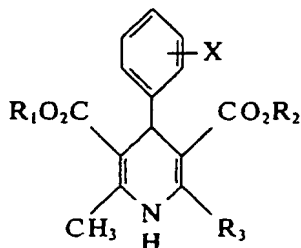
- (ii) 0—95 G/V% Wasser  
 c) eine 0,5—30 G/V%ige wässrige Lösung eines Humanserumproteins

sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe,

wobei pro ein Gewichtsteil Arzneimittelwirkstoff 1 bis 40 000 Gewichtsteile, bevorzugt 25 bis 30 000 Gewichtsteile des Lösungsmittels b) und 1 bis 1 000 000 Gewichtsteile, bevorzugt 50 bis 40 000 Gewichtsteile der Humanserumproteinlösung c) vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendbaren schwerlöslichen Arzneimittelwirkstoffe besitzen im allgemeinen eine Löslichkeit in Wasser zwischen 1 µg und 10 g, bevorzugt zwischen 10 µg und 1 g pro Liter Wasser. Beispielhaft seien Dihydropyridinverbindungen und Pyrazolone und Muzolimin aufgeführt.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die Dihydropyridinverbindungen, insbesondere die mit folgender allgemeinen Formel



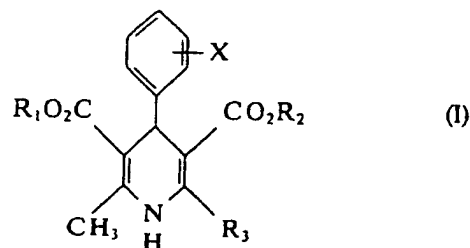
(I)

in der

- R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxy,  
 R<sub>2</sub> C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzyl-amino,  
 R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und  
 X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten.

Ganz besonders in Betracht kommen die Verbindungen der folgenden Tabelle:



Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Generic
15	1 2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nifedipin
	2 3-NO <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Niludipin
	3 3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nitrendipin
	4 2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nisoldipin
20	5 3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —O—CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nimodipin
	6 3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	
	7 2-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> —CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
25	8 2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> —CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
	9 3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	nPrO—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
	10 3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nicardipin
30	11 2,3-Cl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Felodipin
	12 2,3=N—O—N=	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
	13 2,3=N—O—N=	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
35	14 3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH	
	15 3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	
	16 3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —(CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
40	n-Pr = n-Propyl				

Darüberhinaus sei als Dihydropyridinverbindung noch 2-Methyl-4-(4-oxo-2-phenyl-4H-thiochromen-8-yl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro-[3,4-b]-pyridin-3-carbonsäure-ethyl oder -methylester erwähnt.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Humanalbumin- oder Plasma-Protein-Fraktion-Lösungen sind im Handel in Form 5, 20- oder 25%iger Lösungen erhältlich und sind in vielen Pharmakopien beschrieben, beispielsweise in USP XXI, BP 80 sowie in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania.

Die parenteralen Lösungen können unter anderem Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten, wie N-Acetyl-dl-tryptophan, Caprylat, Acetat, Citrat, Glukose sowie Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid, Phosphat, Hydrogencarbonat.

Außerdem:

Säure, Basen oder Puffersubstanzen zur pH-Einstellung, Salze, Zucker oder mehrwertige Alkohole zur Isotonisierung, Konservierungsmittel wie Benzylalkohol, Chlorbutanol, Antioxidantien wie Sulfite, Acetylcystein oder Ascorbinsäure.

Die erfindungsgemäße parenterale Lösung kann hergestellt werden, indem man zunächst den Arzneimittelwirkstoff in einem organischen Lösungsmittel auflöst und gegebenenfalls zusätzlich Wasser ergänzt. Dieses Konzentrat wird anschließend filtriert, abgefüllt und unmittelbar vor der Applikation mit Humanserumproteinlösung verdünnt.

Die so erhaltenen Lösungen sind zwar häufig deutlich übersättigt, die Wirkstoffpräzipitation wird aber verzögert und tritt meist erst nach einigen Stunden auf.

#### Versuchsbeispiele

Injektionslösungen entsprechend dieser Erfindung können wie folgt hergestellt werden:

## 1. Konzentrat des unlöslichen Arzneistoffes

2-Methyl-4-(4-oxo-2-phenyl-4 H-thiochromen-8-yl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro [3,4-b] pyridin-3-carbonsäureethylester wird zu 0,5 g in einer Mischung aus 600 g Polyethylenglykol 400 und 200 g Ethanol gelöst unter Rühren und Erwärmen. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird der Verdunstungsverlust an Ethanol ergänzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf 1 Liter aufgefüllt.

## Fertige Injektionslösung

2 ml des oben beschriebenen Konzentrates werden mit 8 ml Humanalbumin 5% oder Plasma-Protein-Fraktion 5% versetzt und vermischt.

Die so erhaltene applikationsfertige, übersättigte Lösung ist über einen Zeitraum von mehreren Stunden klar und praktisch frei von Partikeln, da eine Auskristallisation durch die Verwendung der Proteinslösung als Verdünnungsmedium verzögert wird. Wird das Wirkstoffkonzentrat mit der entsprechenden Menge Wasser verdünnt, so tritt eine sofortige Ausfällung des Arzneistoffes ein.

## 2. Konzentrat des unlöslichen Arzneistoffes

1 g Nifedipin wird unter Erwärmen in einer Mischung aus 250 g Ethanol und 250 g Polyethylenglykol 400 gelöst. Nach Abkühlen und Ergänzen der verdunsteten Alkoholmenge wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 600 ml aufgefüllt.

## Fertige Injektionslösung

0,6 ml dieses Konzentrates werden mit 2,4 ml Humanalbumin 5%ig oder 2,4 ml Plasma-Protein-Fraktion 5%ig versetzt und vermischt.

Es resultiert eine über mehrere Stunden klare Nifedipin-Injektionslösung.

## 3. Konzentrat des unlöslichen Arzneistoffes

10 g Nisoldipin werden in einer Mischung aus 3000 g Ethanol und 3000 g Polyethylenglykol 400 unter Rühren und Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Verdunstungsverlust an Ethanol ergänzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf 7 l aufgefüllt.

## Fertige Injektionslösung

0,35 ml des oben beschriebenen Konzentrates werden mit 2,7 ml Humanalbumin 5% oder Plasma-Protein-Fraktion 5% versetzt und vermischt.

Es ergibt sich eine über mehrere Stunden klare Nisoldipin Injektionslösung.

## 4. Konzentrat des unlöslichen Arzneistoffes

10 g Nitrendipin werden in einer Mischung aus 4000 g Ethanol und 4000 g Polyethylenglykol 400 unter Rühren und Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Verdunstungsverlust an Ethanol ergänzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf 10 l aufgefüllt.

## Fertige Injektionslösung

1,0 ml des oben beschriebenen Konzentrates werden mit 4,0 ml Humanalbumin 5% oder Plasma-Protein-Fraktion 5% versetzt und vermischt.

Es ergibt sich eine über mehrere Stunden stabile Nitrendipin Injektionslösung.

## 5. Konzentrat des unlöslichen Arzneistoffes

60 g Muzolimin werden in einer Mischung aus 2000 g Ethanol und 2000 g Polyethylenglykol 400 unter Rühren gelöst. Anschließend füllt man mit Wasser für Injektionszwecke auf 5 l auf.

## Fertige Injektionslösung

2,5 ml des oben beschriebenen Konzentrates werden mit 2,5 ml Humanalbumin 5% oder Plasma-Protein-Fraktion 5% versetzt und vermischt.

Es entsteht eine über mehrere Stunden klare Muzolimin Injektionslösung.